

(54) HARD CAPSULE WITH HIGH CONTENT OF TOCOPHEROL NICOTINATE

(11) 56-65820 (A) (43) 3.6.1981 (19) JP
(21) Appl. No. 54-141187 (22) 2.11.1979
(71) EISAI K.K. (72) MASAHIRO KAWAHARA(3)
(51) Int. Cl³. A61K9/48//A61K31/355

PURPOSE: The titled agent useful as a hyperfunction agent for the microcirculation system, a preventing agent for cerebral apoplexy and cerebral hemorrhage in eyes, and comprising tocopherol nicotinate, a fat or oil which is a liquid at ordinary temperature and a fat or oil which is a wax at ordinary temperature.

CONSTITUTION: A composition comprising 1pt.wt. tocopherol nicotinate, 0.1~1pt.wt. liquid fat or oil, e.g. oleic acid or oleyl alcohol, compatible with the tocopherol nicotinate and 0.01~0.5pt.wt. waxy fat or oil, e.g. bleached bees wax or cacao butter, used as the contents in a hard capsule. The content of the tocopherol nicotinate is high, e.g. 200~300mg in a capsule No.3. In filling a hard capsule, the composition is a liquid at about 60°C and solidifies or gels at room temperature to prevent the liquid leakage phenomenon.

(54) PREPARATION OF MICROCAPSULE CONTAINING DRUG SUBSTANCE

(11) 56-65821 (A) (43) 3.6.1981 (19) JP
(21) Appl. No. 54-141826 (22) 31.10.1979
(71) TANABE SEIYAKU K.K. (72) MASAYOSHI SAMEJIMA(2)
(51) Int. Cl³. A61K9/62

PURPOSE: To obtain the titled capsule of good quality, by dispersing a drug substance in ethyl cellulose solution in cyclohexane, using a phospholipid as a phase separation inducer, and causing the phase separation.

CONSTITUTION: A drug substance is dispersed in an ethyl cellulose solution in cyclohexane to give a microcapsule containing the drug substance, using the phase separation of the ethyl cellulose. A phospholipid, e.g. soybean lipid, egg yolk lipid or phosphatidyl choline, is used as a phase separation inducer. The viscoelasticity and the tackiness of the ethyl cellulose gel are suitably harmonized to improve the deposition of the gel on the drug substance and form a denser coat. Thus, a microcapsule having a narrow distribution of particle size and a good free-flowing property can be obtained.

(54) N-ETHYLCARBAMINOMETHYLISOLEUCINE PHARMACEUTICAL FOR ORAL ADMINISTRATION

(11) 56-65823 (A) (43) 3.6.1981 (19) JP
(21) Appl. No. 54-140581 (22) 31.10.1979
(71) AJINOMOTO K.K. (72) TAMOTSU KONDOU(2)
(51) Int. Cl³. A61K31/195

PURPOSE: The titled pharmaceutical having improved drug action prepared by coating the surface thereof with a specific high polymer.

CONSTITUTION: The surface N-ethylcarbaminoethylisoleucine is coated with an enteric high polymer, e.g. cellulose phthalate acetate or cellulose maleate acetate, to give the titled pharmaceutical useful as a carcinostatic agent having improved drug action in oral administration. The pharmaceutical is prepared as follows: an enteric high polymer is added to a solution containing N-ethylcarbaminoethylisoleucine dispersed therein, and the mixture is then subjected to the phase separation e.g. addition of a nonsolvent or a phase separation inducer.

①② 公開特許公報 (A)

昭56—65821

⑤Int. Cl.³
A 61 K 9/62

識別記号

庁内整理番号
7057—4C

④公開 昭和56年(1981)6月3日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 6 頁)

⑤④医薬物質含有マイクロカプセルの製法

⑦②発明者 平田五一

八幡市西山足立13番地9

②①特 願 昭54—141826

⑦②発明者 鯉田義之

②②出 願 昭54(1979)10月31日

交野市天野が原町2丁目36—6

⑦②発明者 鮫島政義

⑦①出願人 田辺製薬株式会社

箕面市大字栗生間谷2515番地の

大阪市東区道修町3丁目21番地

23

⑦④代理人 弁理士 中嶋正二

- 2 -

明 細 書

発明の名称

医薬物質含有マイクロカプセルの製法。

特許請求の範囲

(1) エチルセルロース含有シクロヘキサン溶液に医薬物質を分散せしめ、エチルセルロースの相分離を利用して医薬物質含有マイクロカプセルを製造するに際し、相分離誘起剤としてリン脂質を使用することを特徴とする医薬物質含有マイクロカプセルの製法。

(2) リン脂質を医薬物質およびエチルセルロースの配合量に対し約0.002¹/₂乃至等量使用する特許請求の範囲第1項記載の製法。

(3) リン脂質が大豆リン脂質である特許請求の範囲第2項記載の製法。

(4) リン脂質が卵黄リン脂質である特許請求の範囲第2項記載の製法。

(5) リン脂質がホスファチジルコリンである特許請求の範囲第2項記載の製法。

(6) リン脂質がホスファチジルエタノールアミンである特許請求の範囲第2項記載の製法。

(7) エチルセルロースを医薬物質に対し約0.0¹/₂乃至等量使用する特許請求の範囲第1項または第2項記載の製法。

発明の詳細な説明

本発明は医薬物質含有マイクロカプセルの製法に関する。

従来、エチルセルロースの相分離を利用した医薬物質含有マイクロカプセルの製法としては、例えばブチルゴム、ポリブタジエン、ポリエチレン、ポリイソブチレン等の高分子物質を相分離誘起剤として使用し、これをあらかじめ溶解した熱シクロヘキサン溶液にエチルセルロースの如き被膜形成剤を溶解し、これに医薬物質の粉末を分散させたのち冷却により液—液相分離させることによって当該マイクロカプセルを製造する方法がよく知られている(特公昭42—528号、同44—11399号および同50—30136号)。しかしながら、これらの方法においてブチルゴム、

ポリブタジエン、ポリイソブチレン等の高分子物質を相分離誘起剤として使用する場合、これら相分離誘起剤がいずれも粘着性の強い液状物又はゴム状の固まりであるため取扱いが煩雑であるだけでなく、特に後者のゴム状の固まりの場合はシクロヘキサンに溶解させるのに極めて長時間を要するなどの問題があるためマイクロカプセル製造の作業効率が著しく低下する。又、生成した該カプセルに付着している相分離誘起剤^をシクロヘキサンのような溶媒で洗浄除去する場合、その大きい粘着性と遅い溶解速度のため大量の溶媒による長時間の洗浄が必要であるのみならず、カプセル被膜中に収められた相分離誘起剤は高分子量のため、被膜が緻密になるに従って除去することが困難となり、又残留溶媒も除去できず好ましくない。特にポリエチレンの如き相分離誘起剤を用いる場合は、マイクロカプセル生成過程中ポリエチレンが微細な固体粒子として析出してカプセルの被膜に付着したり、あるいは更に該粒子がカプセル被膜中に析出したりする。このような固体粒子はシクロヘキサンのような貧

で付近で少量のシクロヘキサンを吸蔵して膨潤するため隣接するカプセルとの接触部位においてエチルセルロースの分子鎖が相互に嵌入して絡みあって強い粘着性を示すためマイクロカプセル同士が凝集して固まりになりやすい。したがって均一な粒径を有するマイクロカプセルを得るためには、かくはん等によって強制的に分散させる必要がある。このようにマイクロカプセルは凝集、再分散を繰り返しながら漸次、団子状の固まりに成長し、またこの過程を通じてカプセル被膜が更に損傷を受けることになるため、粒度分布の比較的狭い緻密な被膜を有するカプセルを得ることができない。そしてこの方法によって得られたマイクロカプセルは上記した如く、団子状の固まりであるため顆粒剤、細粒剤、散剤等の製剤の製造原料として使用できるマイクロカプセルは少ししか得られず、また他の製剤原料との混合性も低下し、主薬含量の不均一性をまねく。このため上記製剤原料としての使用には不向きである。更に、生成したマイクロカプセルは、上記したように粘着性が

溶媒では完全に洗浄除去することは出来ないから、生成したマイクロカプセルとこのポリエチレン粒子とを歸分けしなければならない煩雑さがある。しかも粒径の小さいマイクロカプセルを製造する場合は、析出したポリエチレン微粒子と生成したマイクロカプセルとを分離することが困難であるため、相分離誘起剤としてポリエチレンを用いる方法は、粒径の小さいマイクロカプセルを製造するには不向きである。

一方、この方法の改良法として相分離誘起剤を用いず、被膜形成剤たるエチルセルロースのフロッキュレーションを利用して不完全ながら医薬物質含有マイクロカプセルを製造する方法も知られている(米国特許第3,531,418号)。しかしながらこの方法による場合、エチルセルロースのフロッキュレーションによって医薬物質上に析出するエチルセルロースゲルは、固くて変形しにくいので医薬物質粒子上への沈着性が低く、沈着したゲルの変形が起りにくい粗な被膜しか形成されない。しかも形成された被膜は、45℃～65

強いのでその製造中、装置や機器に付着し収率低下の原因となる。

上記に対して本発明者等は種々研究を重ねた結果、エチルセルロース含有シクロヘキサン溶液に医薬物質を分散せしめ、エチルセルロースの相分離により医薬物質含有マイクロカプセルを製造するに際し、相分離誘起剤として高分子系の相分離誘起剤に代えてリン脂質を使用すれば

(イ) エチルセルロースの相分離、主としてフロッキュレーションによって析出したエチルセルロースゲルのシクロヘキサンに対する親和性が高まって、該ゲルの粘弾性と粘着性とが適当に調節され、このため

(ロ) 医薬物質粒子上への沈着が著しく向上し、沈着したゲル自体が柔らかく変形しやすいため被膜の形成がすみやかに進行し、より緻密な被膜が形成される。更に

(ハ) 生成したマイクロカプセル被膜表面には、主としてリン脂質からなる保護層が形成されるため、隣接したカプセル同士が凝集し固まりと

なったり、また製造装置等に付着してカプセルの収率を低下させることがなく、粒度分布の狭い、かつ自由流動性の良好なマイクロカプセルを収率よく得ることができる

ことを見出し、本発明を完成するに到った。

かかる知見に基づく本発明はエチルセルロース含有シクロヘキサン溶液に医薬物質を分散せしめ、エチルセルロースの相分離を利用して医薬物質含有マイクロカプセルを製造するに際し、相分離誘起剤としてリン脂質を使用することを特徴とする医薬物質含有マイクロカプセルの製法である。

本発明において、相分離誘起剤として用いられるリン脂質としては、天然のリン脂質であっても合成により得られたものであってもよく、シクロヘキサンに溶解するものであればいずれも使用できる。このようなリン脂質として具体的には例えば大豆リン脂質、卵黄リン脂質、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、イノシトールホスファチド等があげられる。

- 9 -

セル被膜の厚さをある程度自由に調節することができる。これらのリン脂質およびエチルセルロースをシクロヘキサンに加熱下に溶解させるにあたっては、該シクロヘキサンに対してリン脂質を約 0.01~10 重量%、エチルセルロースを約 0.5~5 重量% 程度の割合で溶解するとよい。更に、上記シクロヘキサン溶液に熱時分散させる医薬物質としてはシクロヘキサンおよびリン脂質あるいはエチルセルロースのうち少なくともいずれか一つを含むシクロヘキサン溶液ならびにリン脂質とエチルセルロースの両者を含むシクロヘキサン溶液等いずれにも溶解しないものであればよいが、必ずしも固体状である必要はなく、例えばゲル状または泥状のものであってもよい。特にマイクロカプセル化の過程において医薬物質を比較的ゆるやかにかくはんすることによってできるかぎり均一な分散液を得なければならないので、医薬物質の粒径は約 500 μ 以下のものが好ましい。

上記より得られた医薬物質を分散させたシクロヘキサン溶液中で、該医薬物質粒子上にエチルセ

特開昭56- 65821(3)

また、被膜形成剤として用いられるエチルセルロースとしては、エトキシ含有率が約 47.0~49.5 重量% であって、トルエン-エタノール混液(混合比=4:1)における 5 重量% 溶液の粘度が 25℃ で約 40~350 cps、とりわけ 80~110 cps のものが好適である。

本発明において、医薬物質含有マイクロカプセルを製造するにあたっては、まず上記リン脂質およびエチルセルロースをシクロヘキサンに約 75℃~80℃ の加熱で溶解し、ついで医薬物質を約 100~600 rpm 程度の比較的ゆるやかにかくはんして分散させる。この場合、リン脂質はエチルセルロースと医薬物質との配合割合によって若干変化するが、これらの配合量に対して概ね 0.002~等量、とりわけ 0.006~0.3 倍量程度を使用するのが好ましく、かくして緻密性のすぐれた被膜となり、しかも凝集の殆んどないマイクロカプセルを得ることができる。またエチルセルロースとしては、医薬物質の重量に対して約 0.02~等量程度の範囲で仕込量を変化させることによりカプ

- 10 -

ルロースの被膜を形成させてマイクロカプセルを生成せしめるには、該シクロヘキサン溶液を毎分約 0.05~2℃、とりわけ 0.4℃ の速度で徐々に冷却することにより行なう。すなわち、このシクロヘキサン溶液を徐々に冷却すると、まず約 68℃ 付近でエチルセルロースの相分離、主としてフロキュレーションが起り、エチルセルロースのゲルが分離し、これが医薬物質粒子上に沈着し始め、約 40℃ 付近でゲル状被膜がほぼ完成する。そして更に室温まで冷却するとゲル状の被膜からシクロヘキサンの放出が起ってより硬い被膜に変わり安定な医薬物質含有マイクロカプセルが生成する。

かくして生成したマイクロカプセルはデカンテーション、遠心分離、ろ過などにより分離されるが、これを更にシクロヘキサン、石油エーテルあるいはn-ヘキサンなどのリン脂質をよく溶かすがエチルセルロースおよび医薬物質を溶かさないような有機溶媒で洗浄したのち乾燥すればリン脂質を殆んど含まないマイクロカプセルを取得する

ことができる。

本発明方法によれば、エチルセルロースの相分離に際して、相分離誘起剤としてリン脂質を使用するから、生成したカプセル被膜の表面は該リン脂質の緻密な吸着層で安定に保護乃至被覆されるので、冷却中マイクロカプセル同士が凝集して団子状になることがなく、また製造機器に固着したりすることがなく極めて流動性に富んだ粒度分布の狭いマイクロカプセルを効率よく得ることができる。そして本発明方法ではゴム状の高分子量の相分離誘起剤を使用せず、リン脂質をしかも低濃度で用いるので、生成したカプセルからのリン脂質の洗浄除去並びに溶媒の除去が極めて容易となる等の利点がある。

実験例 1

散剤に適合したマイクロカプセルを製するに際し、主薬としてマレイン酸トリメブチンを用い、これに対して大豆リン脂質の仕込比率を段階的に変化させてマイクロカプセルを製した場合の効果を実験例 1 に示す。

第 1 表

	相分離誘起剤		散剤に適したマイクロカプセルの収率	安息角 (度)	カプセル中のマレイン酸トリメブチンの含量 (%)	カプセル中の残留シクロヘキサンの量 (μg/g)	服用時の苦味感
	名称	添加量 (g)					
本 発 明 方 法	大豆 リン 脂 質	0.03	87.3	38	86.5	4.8	(-)
		0.18	90.5	35	85.7	0.8	(-)
		0.3	96.6	30	85.8	0.6	(-)
		3	97.5	34	85.4	2.4	(-)
		6	99.1	32	85.0	1.3	(-)
対 照	—	0	33.9	54	89.6	0.7	(+)
	ブチルゴム	6	96.4	33	90.3	9.7	(-)

表中※印は下記を表わす。

※：散剤に適したマイクロカプセルとは、第九改正日本薬局方に従い目開き 350 μ のふるいを通じたものである。(以下、同)

※※：(+) 苦味を感じる。

(-) 苦味を感じない。

すなわち大豆リン脂質をシクロヘキササン 300 ml に溶かし、これにトルエン・エタノール混合溶媒(混合比 = 4 : 1) の 5% 溶液の粘度が 25℃ において 100 cps であり、かつエトキシ含有率が 48.0% であるエチルセルロース 6 g を加え、400 $\frac{rpm}{\text{rpm}}$ の速度でゆるやかにかき混ぜながら 78℃ に加熱して溶解させる。ついで、この溶液に目開き 149 μ のふるいを通過するマレイン酸トリメブチンの粉末 30 g を分散させたのち室温まで冷却する。かくして生成したマイクロカプセルを分離し、シクロヘキササンで数回洗浄したのち乾燥することによりマレイン酸トリメブチン含有マイクロカプセルを約 34 g 得る。

対照として、大豆リン脂質を用いないで上記と同様に処理したものと、大豆リン脂質の代りにブチルゴム 6 g を用いて上記と同様に処理したものをそれぞれ上記のマイクロカプセルと比較した。その結果を第 1 表に示す。

第 1 表から明らかなように本発明のマイクロカプセルは相分離誘起剤を用いないものに比較して、流動性にすぐれており、散剤に適したマイクロカプセルを高収率で得ることができる。

実験例 2

卵黄リン脂質 3 g をシクロヘキササン 300 ml に溶かし、これにトルエン・エタノール混液(混合比 = 4 : 1) の 5% 溶液の粘度が 25℃ において 100 cps であり、かつエトキシ含有率が 48.0% であるエチルセルロースを段階的に変化させた量を加え、300 $\frac{rpm}{\text{rpm}}$ の速度でゆるやかにかき混ぜながら 78℃ に加熱して溶解させる。ついで、この溶液に目開き 74 μ のふるいを通過するホパンテン酸カルシウム 30 g を分散させたのち室温まで冷却する。かくして生成したマイクロカプセルを分離し、シクロヘキササンで数回洗浄したのち乾燥することによりホパンテン酸カルシウムを含有するマイクロカプセルを 31 ~ 38 g 得る。結果を第 2 表に示すが、エチルセルロース量を増加することにより、カプセル被膜を厚くしたマイクロ

カプセルを得ることができた。

第 2 表

被 膜 形 成 剤		散 剤 に 適 し た マ イ ク ロ カ プ セ ル の 収 率 (%)	安 息 角 (度)	カ プ セ ル 中 の ホ バ ン テ ン 酸 カ ル シ ウ ム の 含 量 (%)	カ プ セ ル 中 の 残 留 シ ク ロ ヘ キ サ ン 量 (%)	服 用 時 の 苦 味 感
名 称	添 加 量 (g)					
セ ル ロ ー ス	3.3	95.3	34	92.4	1.4	(±)
	7.5	98.7	33	83.9	1.8	(-)
	12.9	97.4	38	75.4	2.1	(-)

実施例 1

大豆リン脂質 0.3 g をシクロヘキサン 300 ml に溶かし、これにトルエン・エタノール混液（混合比 = 4 : 1）の 5% 溶液の粘度が 25℃ において 100 cps であり、かつエトキシ含有率が 48.5% であるエチルセルロース 4 g を加え、400 rpm の速度でかきまぜながら 78℃ に加熱して溶かす。ついでこの溶液に、粒径 105 μ ~ 250 μ のグル

間保存したところ、マイクロカプセルは変色ならびに吸湿は認められなかった。対照としてグルタチオン含有マイクロカプセルの代りにグルタチオン粉末を用いたものでは淡黄色に変色し、また約 18% の水分を収着してケーキングを起した。

実施例 2

実施例 1 において、大豆リン脂質およびグルタチオンに代えて、ホスファチジルコリン 3 g および目開き 149 μ のふるいを通過した臭化チメピジウム 30 g を用い、実施例 1 と同様に処理して散剤に適した臭化チメピジウム含有マイクロカプセル 32.8 g を得る。

収率 96.6%（但し収率は得られたマイクロカプセルの内、第九改正日本薬局方に従い、目開き 350 μ のふるいを通過したものについての収率である。）

得られたマイクロカプセルの性状を下記に示す。

安息角 31 度

カプセル中の臭化チメピジウムの含量

87.8 %

特開昭56- 65821(5)

タチオン 30 g を分散させたのち室温まで冷却する。かくして生成したマイクロカプセルを傾斜分離し、石油エーテルで数回洗浄したのち乾燥することにより細粒剤に適したグルタチオン含有マイクロカプセル 32.4 g を得る。収率 95.3%（但し収率は得られたマイクロカプセルの内、第九改正日本薬局方に従い、目開き 500 μ のふるいを通過して目開き 105 μ のふるいに残留したものについての収率である。）

得られたマイクロカプセルの性状を下記に示す。

安息角 28 度

カプセル中のグルタチオン含量 90.8 %

カプセル中に残留したシクロヘキサン量

0.5 μg/g

カプセル中に残留した石油エーテル量 0.1 μg/g 尚、得られたグルタチオン含有マイクロカプセルと炭酸水素ナトリウムの粉末を 1 : 1 の重量比で混合したもの、および対照としてマイクロカプセルの代りにグルタチオン粉末を用いたものをそれぞれ 30℃、相対湿度 92% の条件下に 11 日

カプセル中に残留したシクロヘキサン量

0.9 μg/g

カプセル中に残留した石油エーテル量

0.1 μg/g

また、散剤に適した臭化チメピジウム含有マイクロカプセル 85%、乳糖 10%、トウモロコシデンプン 3.5%、ステアリン酸マグネシウム 1.5% の割合で混合し、1錠当たり 200 mg の錠剤を直接粉末圧縮法によって製錠する際スティッキングやキャッピングなどが全く生じず、硬度 9 kg の錠剤を連続して製錠し得た。対照として臭化チメピジウム含有マイクロカプセルの代わりに臭化チメピジウムの粉末を用いたものでは製錠する際スティッキングやキャッピングなどが起り、錠剤を連続して製することが困難であった。

実施例 3

実施例 1 において、大豆リン脂質およびグルタチオンに代えて、ホスファチジルエタノールアミン 1.5 g および粒径 74 μ ~ 105 μ のビタミン C 20 g を用い、実施例 1 と同様に処理して散剤

に通したビタミンC含有マイクロカプセル 21.9
gを得る。

収率 91.3% (但し、収率は得られたマイクロ
カプセルの内、第九改正日本薬局方に従い、目開
き 350 μ のふるいを通過したものについての収
率である。)

得られたマイクロカプセルの性状を下記に示す。

安息角 34度

カプセル中のビタミンCの含量 85.1%

カプセル中に残留したシクロヘキサン量

0.75 μ g/g

カプセル中に残留した石油エーテル量

0.1 μ g/g

また、散剤に適したビタミンC含有マイクロカ
プセル、ビスベンチアミンおよび乳糖を2:1:
4の重量比で混合したもの、および対照としてマ
イクロカプセルの代りにビタミンC粉末を用いた
ものをそれぞれ40℃、相対湿度75%の条件下
に7日間保存したところ、マイクロカプセルの変
色は認められなかった。対照としてビタミンC含

特開昭56-65821(6)

有マイクロカプセル^の代わりにビタミンC粉末を
用いたものでは褐色に変色した。

代理人 弁理士 中 嶋 正 子

